

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

102

René-Paul BOUCHEZ

Né à Reims (Marne) le 10 Janvier 1891

SUJET : DE L'EMPLOI

des

SÉRUMS ANTIGANGRÉNEUX

dans les Infections d'Origine Intestinale
et dans les Appendicites Gangréneuses

Président de Thèse : M. le Professeur CARNOT

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois, 7

1920

102

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

René-Paul BOUCHEZ

Né à Reims (Marne) le 10 Janvier 1891

SUJET : DE L'EMPLOI

des

SÉRUMS ANTIGANGRÉNEUX

dans les Infections d'Origine Intestinale
et dans les Appendicites Gangréneuses

Président de Thèse : M. le Professeur CARNOT



PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois, 7

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER.

Anatomie descriptive	MM. NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Histologie	PRENANT.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Chimie	DESGREZ.
Physique	André BROCA.
Parasitologie	BRUMPT.
Bactériologie	BESANÇON.
Physiologie	RICHET.
Pathologie expérimentale	ROGER.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie externe	N.
Pathologie interne	N.
Pharmacologie	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Opérations et appareils.....	Pierre DUVAL.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine.....	MENETRIER.
Cliniques médicales { Hôtel-Dieu.....	GILBERT.
{ Beaujon.....	CHAUFFARD.
{ Cochin.....	WIDAL.
{ Saint-Antoine.....	ACHARD.
Clinique thérapeutique de la Pitié.....	Vaquez.
{ Hôtel-Dieu.....	HARTMANN.
{ Saint-Antoine.....	LEJARS.
Clinique chirurgicale { Cochin.....	DELBET.
{ Salpêtrière.....	GOSSET.
{ Tarnier.....	BAR.
Clinique obstétricale { Baudelocque.....	COUVELAIRE.
{ Pitié.....	BRINDEAU.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
— des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
— des maladies nerveuses.....	P. MARIE.
— des maladies mentales.....	DUPRÉ.
— infantile médicale	N.
— d'hygiène de la première enfance.....	MARFAN.
— infantile chirurgicale	Auguste BROCA.
— des voies urinaires.....	LEGUEU.
— gynécologique	FAURE.
— ophtalmologique	DE LAPPERSONNE.
— oto-rhino-laryngologique	SEBILLEAU.
Physiologie appliquée à l'éducation physique.....	LANGLOIS, agrégé.
Stomatologie	FREY.

Agrégés en Exercice :

MM.			
ABRAMI.	DESMARETS.	LAIGNEL-LAVASTINE.	PHILIBERT.
ALGLAVE.	DUVOIR.	LARDENNOIS.	RATHERY.
BASSET.	FIESSINGER.	LE LORIER.	RETTERRER.
BAUDUIN.	GARNIER.	LEMIERRE.	RIBIERRE.
BLANCHETIERE.	GOUGEROT.	LEREBoullet.	RICHAUD.
BRANCA.	GUENIOT.	LEQUEUX.	ROUSSY.
CAMUS (J.).	GUILLAIN.	LERI.	ROUVIERE.
CHEVASSU.	GUILLEMINOT.	LEVY-JOLAL.	SCHWARTZ.
CHAMPY.	GREGOIRE.	MATHIEU.	TANON.
CHIRAY.	HEITZ-BOYER.	METZGER.	TERRIEN.
CLERC.	JEANNIN.	MOCQUOT.	TIFFENEAU.
DEBRE.	JOYEUX.	MULON.	VILLARET.
	LABBÉ (H.).	OKINCZVC.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE :

LE DOCTEUR P. BRAINE,

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS.

AVANT-PROPOS

La sérothérapie antigangréneuse était encore, avant 1914, à la période d'essais et d'expérimentation dans les laboratoires ; ses applications, du reste, en auraient été assez restreintes, étant donné le peu de fréquence des infections gangréneuses dans les plaies accidentelles.

La pratique de l'asepsie dans les interventions chirurgicales, et le traitement rationnel des plaies limitaient les cas de gangrène, au point qu'on pouvait, à ce moment, en considérer le grave danger comme presque définitivement écarté.

Mais survint la guerre, qui, comme on sait, remit tout en question, et cela pour deux raisons principales.

En premier lieu, il fallait incriminer les souillures inévitables des tissus, meurtris et hachés par les projectiles d'artillerie, survenant chez des hommes exposés à tous les contagés.

D'autre part, les mauvaises conditions matérielles, où se trouvait en ligne le personnel médical pour donner aux blessés les soins nécessaires, entraînaient comme conséquence une désinfection des plaies notoirement insuffisante (impossible, d'ailleurs, à faire plus complète à cet endroit) au moment des premiers pansements dans les tranchées et les postes de secours de régiment, où les médecins de troupe, débordés, ne disposaient ni du matériel suffisant, ni surtout de la liberté d'action nécessaire.

Les conséquences d'un semblable état de choses furent presque immédiates : dès les premiers gros engagements, la gangrène gazeuse faisait son apparition et devait, jusqu'à la dernière période de cette campagne, causer aux chirurgiens les plus graves soucis.

Mais les bactériologistes, pendant ce temps, abondamment pourvus de sujets de recherches, débrouillaient peu à peu la pathogénie d'abord confuse de ces infections gangréneuses.

Avec la connaissance des germes putrides des plaies de guerre, et parallèlement à elle, la sérothérapie anti-gangréneuse devait bientôt faire de grands progrès, de telle sorte qu'à la fin du conflit, l'arsenal thérapeutique de ces infections hypertoxyques s'enrichissait d'une arme puissante.

La découverte et la mise au point des différents sérums spécifiques promettait pour l'avenir des garanties sérieuses contre le redoutable péril.

Mais l'état de paix, pour l'instant, limitait fort heureusement, du reste, l'emploi de ces sérums aux plaies accidentelles.

Était-ce là tout le profit, déjà considérable, qu'on en pouvait tirer ?

Ne pouvait-on envisager l'idée d'en étendre bien au delà le bénéfice ?

Oui, sans doute. Puisqu'il ressortait nettement des études bactériologiques que les mêmes germes anaérobies devaient être incriminés, non pas seulement dans le domaine des infections putrides consécutives aux plaies accidentelles ou par projectiles de guerre, mais dans toute une série d'infections générales virulentes tirant leur origine du contenu intestinal.

Du reste, certains résultats obtenus à l'Hôpital Laënnec, au printemps 1920, par Monsieur le Professeur Agrégé Lardennois, nous avaient donné l'idée d'étudier plus particulièrement cette intéressante question.

Aussi, nous proposons-nous de justifier, dans ce travail, l'emploi des sérums antigangréneux dans les infections intestinales hypertoxiques (appendicites gangréneuses, phlegmons peri-rectaux, etc...), qui laissent souvent le chirurgien désarmé devant la rapidité et la violence de leur évolution, comme en témoignent, par exemple, les deux observations suivantes que nous résumons brièvement.

Dans un premier cas, rapporté par le Dr Chevrier à la Société de Chirurgie, il s'agissait d'une jeune malade opérée à froid d'appendicite, et qui présenta en quelques heures, sans élévation de température, un pouls filant, rapide, un facies anxieux et plombé, sans douleurs abdominales, sans signes de péritonite, le ventre restant souple. Le chirurgien de garde, appelé d'urgence, désunit la plaie, et constate qu'il n'y a ni sang, ni autre liquide dans la cavité péritonéale ; il referme.

La malade meurt le lendemain matin.

Dans la discussion qui suivit ce rapport, on pencha pour la possibilité d'une infection, ou plutôt d'une toxémie (Lecène).

Un autre cas typique concerne un malade opérée douze heures après le début des accidents consécutifs à la perforation d'un ulcère duodénal. Les suites opératoires avaient été parfaites, bon aspect, bon pouls, pas de vomissements. Après 48 heures : température : 38° ; pouls normal : 1.500 grammes d'urine, une selle spontanée. Puis, subitement, le lendemain survient de l'agi-

tation, une température de 40°, et la mort arrive le jour suivant (4^{me} après l'opération).

A l'autopsie, aucune trace de péritonite, pas de liquide dans l'abdomen, peu d'adhérences intestinales, la suture est étanche. « *Il s'agit là probablement d'une toxémie* » (Dujarier, Société de Chirurgie, 4 mai 1920).

C'est dans de pareils cas qu'il serait intéressant d'étudier l'action de la sérothérapie antigangréneuse. Nous croyons que la généralisation de cette méthode de traitement à tous les cas, même ceux qui semblent les plus désespérés, peut présenter pour le malade, aussi bien que pour le chirurgien, un intérêt de premier ordre, et c'est pour cette raison que nous nous proposons d'en envisager l'étude dans le travail qui va suivre.

Pour cela, il est indispensable de montrer d'abord quels germes putréfiants existent à l'état normal dans l'intestin de l'homme, combien ces germes sont un danger permanent du fait de leur présence, enfin que c'est l'exaltation de leur virulence, au cours de leur envahissement au delà de la tunique intestinale, qui provoque certaines infections générales gangréneuses et putrides, de sorte que ces faits autorisent et justifient l'emploi des injections de sérums spécifiques, à titre préventif et curatif.

Ensuite, nous résumerons l'état actuel des connaissances bactériologiques sur la flore des plaies de guerre, et nous verrons que cette flore est en tous points semblable à celle que nous avons trouvée dans l'intestin normal et dans les infections générales qui en proviennent.

Puis, nous étudierons brièvement la valeur des sérums antigangréneux dont nous pouvons disposer dès

lors dans un but thérapeutique bien différent de celui qui leur était assigné jusqu'à présent, et il ne nous restera plus, dans une seconde partie, qu'à fortifier notre argumentation par l'exposé des résultats obtenus, soit chez les animaux, soit chez l'homme, et nous rapporterons dans ce but, après quelques expériences personnelles sur les cobayes, un certain nombre d'observations que nous devons à l'extrême obligeance de Monsieur le Professeur Agrégé Lardennois.

Nous croyons donc pouvoir montrer que la sérothérapie antigangréneuse a un avenir bien plus étendu que ne le faisaient prévoir les expériences entreprises pendant la dernière partie de la guerre.

Et ce qui nous confirme encore dans cette idée, c'est l'opinion du Professeur Delbet, déclarant, le 17 mars 1920 à la Société de Chirurgie : « ... J'emploie le sérum de Weinberg d'une manière préventive, non seulement pour les plaies, mais pour les opérations portant sur la partie inférieure de l'intestin. Ainsi, je fais injecter du sérum Weinberg avant les extirpations de rectum cancéreux. »

PREMIÈRE PARTIE

Nous avons dit qu'il était d'un grand intérêt pour notre étude de nous arrêter un moment sur la microbiologie de l'intestin à l'état normal, aussi bien qu'à l'état pathologique. Elle nous fera comprendre combien le tube digestif est un vaste réservoir de microbes dangereux (à virulence souvent atténuée, sans doute), mais dont la présence constante est une menace pour l'individu, menace qui se traduira, à l'occasion de certaines inflammations, par un redoublement de toxicité.

— *Quels sont donc les germes du contenu intestinal ?*

La quantité de microbes par millimètre cube de matière fécale augmente progressivement vers la portion terminale du grêle pour atteindre son maximum dans le gros intestin ; là, elle est évaluée par Gilbert et Dominici à 25 ou 30.000 bactéries au millimètre cube.

Aussi comprend-on facilement qu'au cours des putréfactions exagérées rencontrées par exemple dans les obstructions et occlusions intestinales, il y ait résorption de produits volatils et de toxines microbiennes capables de mener rapidement le malade à un état d'intoxication profonde.

Mais le point qui nous occupe particulièrement est de déterminer l'importance des éléments anaérobies dans le tube digestif, de montrer la similitude qui existe entre les espèces trouvées à l'état normal et celles qu'on a pu déterminer à l'état pathologique.

Tissier avait trouvé dans l'estomac du nourrisson le *bacillus bifidus* ; mais, en règle générale, chez l'adulte sain, on ne rencontre guère dans l'estomac et le duodénum que des anaérobies facultatifs.

Dans l'estomac malade, au contraire, Achalme et Rosenthal avaient identifié, à côté du *bacillus gracilis éthylogènes*, un anaérobie strict : le *bacillus perfringens* de Veillon et Zuber. Dans un cas de périgastrite suppurée, Rocchi et Magni, en 1908, avaient isolé le *B. perfringens* et le *B. ramosus*.

On voit donc déjà que la partie haute du tube digestif contient des anaérobies, dont les espèces vont abonder dans l'intestin.

Dans ses recherches sur la flore intestinale du nourrisson, Eschérich n'avait pas trouvé d'anaérobies ; Tissier, au contraire, aidé peut-être par une meilleure technique, démontra que ces espèces y sont en majorité, mais qu'elles n'y apparaissent pas aussitôt après la naissance.

De stérile qu'il est tout d'abord, le tube digestif passe : « par une phase d'infection croissante », où les anaérobies facultatifs sont en grand nombre ; mais bientôt survient une transformation de la flore qui tend à se simplifier.

Le *b. bifidus*, anaérobie strict, se développe, pour ainsi dire, aux dépens des autres, et ne tarde pas à les remplacer ; seuls subsisteraient quelques colibacilles (6 %) et de l'entérocoque (4 à 7 %) ; ceci, chez les enfants nourris au sein.

Mais pendant l'allaitement artificiel, puis plus tard, avec l'alimentation lacto-végétarienne, les espèces microbiennes augmentent de nombre, pour aboutir, en fin

de compte, dans le régime carné, à une flore tout à fait différente.

— Quoiqu'il n'y ait pas, à proprement parler, de putréfaction intestinale chez l'homme sain, on trouve cependant des microbes putréfactifs : *b. perfringens*, *b. putrificus*, *b. sporogenes* (de Metchnikoff).

Si la présence du *b. putrificus* au soulevé pendant longtemps des controverses, il en est tout autrement pour le *bacillus perfringens*. En raison de sa grande fréquence, il a été découvert dans les matières fécales par de nombreux auteurs.

Trouvé par *Rosenbach* d'abord, en 1884, puis quelque temps après par *Doyen*, *Lévy* et *Klebs*, *Achalme* le cultive pour la première fois en 1891, sous le nom de bacille de *Welch*, qui l'avait décrit. *E. Fraenkel* l'identifie soigneusement, et le désigne d'ailleurs un des premiers comme cause de la gangrène gazeuse (*Centralblatt für Bakteriologie*, 1893).

Enfin, ce n'est qu'ensuite que *Veillon et Zuber*, qui l'avaient retrouvé dans le pus des appendicites et des suppurations fétides en général, le désignent sous le nom de *Bacillus perfringens*, qui lui est resté depuis.

Hôte habituel de l'homme et de beaucoup de vertébrés, voilà un fait sur lequel tous les chercheurs ont été bien vite d'accord ; *Sittler* assure même l'avoir découvert chez le nourrisson au sein, en bonne santé.

Des trois anaérobies putréfactifs qu'on rencontre le plus souvent, c'est lui qui, de l'avis de Metchnikoff, a le rôle pathogène le plus marqué. Sa virulence est d'ailleurs très variable, elle se renforce aisément et, en quelques passages, arrive, assure-t-il, à s'exalter singulièrement :

« Nous avons vu, dit Metchnikoff, le bacille de Welch (*b. perfringens*) isolé d'un cas d'appendicite grave, être presque inoffensif, comparé à d'autres échantillons du même microbe, prélevé sur des personnes bien portantes. »

Mais là ne sont pas les seuls hôtes dangereux du tube digestif de l'homme sain ; le *Vibrion septique* lui-même a été rencontré souvent dans les matières fécales de l'homme et des animaux (*Jungano*). Après la mort, il envahit, du reste, rapidement l'organisme.

Lanz et Tavel (1904), dans huit appendices normaux, trouvent trois espèces aérobies et 2 anaérobies stricts : le *Vibrion septique* et le *pseudo-tétanique* (Tavel) ; ils estiment que ces microbes doivent exister dans 37 à 45 % des cas.

A côté de ces espèces anaérobies, les aérobies ou les anaérobies facultatifs sont en plus petit nombre : (*staphylocoques, streptocoques, colibacilles, proteus, etc...*) ; ils peuvent donner des infections graves, mais quand seuls ils les provoquent, elles ont une tendance à la localisation (abcès appendiculaires par exemple), ou tout au moins les réactions inflammatoires qui en résultent aboutissent souvent à la suppuration franche ; elles n'ont pas ce caractère de toxicité qu'on observe dans les formes gangréneuses qui, elles, relèvent dans l'immense majorité des cas, des microbes anaérobies stricts ou facultatifs (associés ou non aux autres), mais dont la présence donne naissance à cette putridité du pus qu'on observe dans les appendicites gangréneuses, ou les phlegmons d'origine stercorale.

Ainsi donc, le tube digestif, et en particulier l'intestin, renferme à l'état normal une flore microbienne

dont certains représentants sont capables d'attaquer les substances albuminoïdes naturelles en dégageant des produits fétides ; mais là ne se borne pas leur action ; ils constituent peut-être, comme le voulait Metchnikoff, une source d'auto-intoxication de l'organisme, mais surtout ils sont une menace et un grave danger pour l'économie, quand un processus inflammatoire quelconque, ou une solution de continuité de l'intestin (ulcération typhique ou appendiculaire, par exemple) vient à leur ouvrir une voie d'accès sur le péritoine.

La flore intestinale pathologique est, en majeure partie, composée des mêmes germes anaérobies que le tube digestif sain.

L'étude bactériologique des infections d'origine intestinale concorde, du reste, avec les données que nous venons d'exposer. *Hodenphyl* avait rencontré, il est vrai, en 1893, dans onze cas d'appendicite : 10 fois le *Bactérium coli* en culture pure, une fois le streptocoque pyogène et pas d'anaérobies, mais *Fraenkel*, lui, avait à cette époque isolé 2 fois (sur 31 cas) le *Bacillus lactis aérogènes* ; puis *Flemer*, de Baltimore, trouve dans un cas de péritonite le *proteus vulgaris* de *Häuser*.

Veillon et Zuber rencontrent ensuite le *staphylococcus parvulus* dans un pus d'appendicite.

Achard et Broca, dans 20 cas, constatent 5 fois le coli pur, et 10 fois le coli associé ; mais, pendant toute cette période, les espèces anaérobies étaient loin d'être aussi bien connues qu'elles le furent par la suite.

Bientôt, *Tissier* signale chez le nourrisson des anaérobies stricts : *B. perfringens*, *B. perfæetens*.

Chez l'homme, *Cohendy* note la prédominance des anaérobies, surtout dans les cas diarrhéiques, où ils pullulent, accompagnés du coli bacille.

Jayle, en 1895 (Thèse de Paris), estime que les péritonites aiguës post-opératoires relèvent du streptocoque, du staphylocoque, du bactérium coli et, chose intéressante, arrive à identifier, une fois sur 14 cas, le *Vibrion Septique*.

On arrive alors aux recherches importantes de Veillon et Zuber, qui étudient spécialement le plus fétide et gangréneux des péritonites appendiculaires (*Archives de Médecine expérimentale*, 1898).

L'étude bactériologique du pus, dans 22 cas d'appendicite, leur donne les résultats suivants :

— Une seule fois, le pneumocoque est en cause.

— 19 fois, ils trouvent des anaérobies (associés quelquefois à 5 ou 6 espèces). Le *B. fragilis* est le plus constant et le plus abondant, puis le *B. ramosus* et le *B. perfringens*.

Le premier (*b. fragilis*) semble agir surtout par ses toxines, puisque l'inoculation dans les veines produit la mort par cachexie, sans qu'on parvienne à trouver de bacilles dans l'organisme. D'ailleurs, et ce qui prouve bien la nocivité de ces toxines, on obtient le même résultat en injectant des cultures mortes.

Le *B. perfringens*, lui, est très pathogène pour le cobaye, auquel il donne un phlegmon gazeux tout à fait analogue à celui que produit le *Vibrion septique*.

Quant au bacille fusiforme, il est peu pathogène, et le *B. furcosus* est assez rare.

Et les auteurs estiment que tous ces microbes anaérobies se rencontrent d'une façon constante dans le pus des appendicites, soit dans les abcès limités au cæcum, soit dans la cavité péritonéale, lorsqu'on est en présence d'une péritonite généralisée.

Leur abondance extrême, leur prédominance tout à fait remarquable sur le *bacterium coli* commune, et les autres aérobies qu'on a trouvés dans ces cas, leur existence exclusive rencontrée deux fois, enfin leurs propriétés pathogènes et leurs propriétés chimiques (gaz, fétidité) permettent d'affirmer que ces microbes jouent un rôle prépondérant dans la production de l'appendicite.

« Grâce à leurs propriétés gangréneuses, ce sont eux qui perforent l'appendice, ce sont eux qui donnent au pus son caractère gangréneux et fétide ; ce sont leurs toxines qui donnent ces *symptômes d'intoxication suraiguë à laquelle succombent trop souvent les malades.* »

Et ils concluent qu'on trouve ces microbes dans des affections variées, mais toutes caractérisées par un processus gangréneux ou putride : « ... les suppurations de l'appendice dans lesquelles l'appendice est gangrené, perforé, ou sur le point de l'être, où le pus a une odeur fétide très marquée, contiennent en abondance les anaérobies que nous avons pu isoler et décrire » et ils ajoutent : « Quand elles contiennent des streptocoques et des coli bacilles, *ce qui n'est pas absolument constant, ces derniers organismes sont toujours en quantité infinitésimale, par rapport aux premiers.* » (Veillon et Zuber, *Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1898.)

Perrone, examinant, en 1905, 14 cas d'appendicite à froid, démontre le rôle important des anaérobies en isolant 7 fois le *bacillus fragilis*, 6 fois le *Bacillus perfringens*, et une fois le *B. fusiformis*.

Alors que Lanz et Tavel concluait à la même valeur qualitative de l'appendice normal et pathologique, Gri-

goroff (Thèse de Genève, 1905) prétend, lui, que l'appendicite est un phénomène de putréfaction intestinale à processus gangréneux avec prédominance des anaérobies : « Dans les appendices pathologiques, sans exception, nous avons toujours trouvé des anaérobies stricts en quantité considérable, et associés, dans un certain nombre de cas, soit à des aérobie, soit à des anaérobies facultatifs ; nous avons aussi constaté assez souvent le *bacterium coli commune*, mais nous sommes loin de l'avoir rencontré dans tous les cas, et lorsque nous l'avons trouvé, il était toujours en petite quantité, comparé au nombre considérable d'anaérobies stricts. »

Et il donne comme résultat de ses études sur 31 cas d'appendicite :

14 fois le *Bacillus fragilis* ;

13 fois le *Bacillus ramosus* ;

10 fois le *Micrococcus parvulus* ;

9 fois le *Bacillus perfringens* ;

5 fois le *B. putrificus* et le *B. Fusiformis*.

L'appendicite semble donc être, suivant lui, sous la dépendance d'une prolifération anormale des organismes anaérobies de la putréfaction, celle-ci étant la conséquence de l'alcalinité de l'intestin (par diminution du Colibacille), et de l'absence d'oxygène, absorbé par les aérobie.

Du reste, il n'est pas que dans l'appendicite qu'on rencontre la flore étudiée plus haut ; toutes les fois que le contenu intestinal se trouvera en rapport direct avec le péritoine, l'ensemencement des germes anaérobies, et l'exaltation de leur virulence, se trouveront réalisés.

Déjà, Welch, en 1901, avait isolé, dans 13 cas de péritonite diffuse, le *B. perfringens* (10 de ces cas étaient la

conséquence de perforation d'ulcères typhiques; 2 d'ulcères gastriques, un de perforation de l'intestin étranglé). Et, à ce propos, il est bon de faire remarquer que, même sans péritonite, les anaérobies peuvent *passer dans le sang*, à la faveur de lésions intestinales; surtout s'il existe un obstacle à l'écoulement des matières; et nous rappellerons, à ce sujet, les expériences de Roger et Garnier : ayant occlu l'intestin de 9 chiens, ces auteurs ont trouvé, dans leur sang, 3 fois le colibacille et 6 fois des anaérobies du groupe *B. perfringens*.

Brünner (1902) avait également trouvé des anaérobies stricts dans des péritonites par perforation d'ulcères gastriques, mais associés, cette fois, à des anaérobies facultatifs.

En 1911, Heyde, à la Clinique de Marbourg, étudiant la microbiologie du pus dans 102 cas d'appendicite (avec ou sans péritonite), note : 21 fois des aérobies, 75 fois des anaérobies, 6 fois les deux associés.

C'est, notamment, dans les péritonites putrides qu'on remarque la présence de ces germes éminemment toxiques; c'est dans les formes où la suppuration n'a pas le temps de se produire, où la mort survient quelques heures après un début insidieux avec signes locaux peu marqués, mais altération grave de l'état général, avec visage plombé, yeux excavés, langue sèche; alors que la température reste basse, ou même tombe au-dessous de la normale et que, par contre, le pouls s'accélère en même temps qu'il devient petit, fuyant, filiforme, et que le malade présente un refroidissement marqué des extrémités avec teinte asphyxique des ongles.

C'est dans de pareils cas qu'il est intéressant de tenter la sérothérapie antigangréneuse, dont ils sont bien

évidemment justiciables, car ce sont là des inflammations gangréneuses où domine la putridité, avec son odeur caractéristique, que tout chirurgien a eu, malheureusement, l'occasion de constater.

Il en est de même ici que dans certaines pleurésies putrides où il n'y a pas de nécrose des plèvres et du poumon, mais plutôt une nécrobiose putride des éléments du liquide pleural :

« Ce liquide, inoculé à l'animal, ou même accidentellement au sujet (au cours d'une ponction, et sur son trajet), détermine des altérations inflammatoires avec production de gaz » (*Widal et P. Courmont*).

Des phénomènes à peu-près semblables s'observent dans les phlegmons diffus péri-ano-rectaux ; on peut y rencontrer une nécrose du tissu cellulaire sans réaction de l'organisme, de sorte que le pus ne se collecte pas ; quelquefois, même, on observe une crépitation gazeuse qui indique bien, cliniquement, la participation des germes anaérobies à ce processus infectieux hypertoxique, au cours duquel les phénomènes généraux s'aggravent en quelques heures, pour aboutir à l'adynamie.

Pour nous résumer, nous dirons donc que, dans la grande variété de germes à incriminer dans les infections d'origine intestinale, il y a une prédominance remarquable de *microbes anaérobies*, spécialement dans les formes suraiguës et toxiques.

En parcourant maintenant brièvement, dans le chapitre qui va suivre, la flore des gangrènes gazeuses, nous aurons montré qu'il s'agit bien des mêmes germes et, par conséquent, que ces deux grandes variétés d'une même infection doivent être justiciables d'un même traitement sérothérapique.

Les agents microbiens de la gangrène gazeuse sont identiques à ceux que nous venons d'étudier précédemment. Ils ont pour même origine les matières fécales.

Si l'honneur revient à Pasteur d'avoir, en 1777, trouvé et décrit pour la première fois le *Vibrion septique*, c'est à Chauveau et Arloing qu'on doit d'apprendre, en 1884, qu'il est l'agent de la gangrène gazeuse foudroyante. En 1887, Roux et Chamberland démontrent l'existence de sa toxine ; mais, jusqu'en 1893, le *Vibrion septique* sera considéré comme le seul agent spécifique de l'infection gazeuse.

Dans une deuxième période, les travaux de Fraenkel et Welch allaient démontrer qu'il n'en est point l'unique germe. Welch, en effet, identifie un nouveau microbe et, en 1897, Veillon et Zuber, qui le retrouvent à plusieurs reprises, proposent de lui donner le nom de : *bacillus perfringens*, qui est adopté, et qu'on lui a conservé depuis.

Jusqu'en 1900, les chercheurs, en Amérique et en Allemagne, publient de nombreux cas d'infections gazeuses produites par le *bacillus perfringens* ; en 1900, Welch rassemble dans un travail 46 cas de gangrène gazeuse et à *B. perfringens* et, en même temps, on incrimine de nouveaux germes (*Bacillus proteus*, *B. aérobic de San Félice*, *B. aérobic de Legros et Lecène*).

De cette diversité d'espèces incriminées, il résulte alors que toutes les conceptions admises sur la pathogénie de la gangrène gazeuse foudroyante vont être remises en question pour quelque temps.

Néanmoins, à la veille de la guerre, on arrive à faire l'accord sur ce point : deux espèces seulement semblent jouer un rôle :

1° Le *Vibrion Septique*, de Pasteur ;

2° Le *Bacillus perfringens*, de Veillon et Zuber.

Mais les auteurs estiment alors qu'ils agissent toujours séparément, qu'on ne les trouve jamais associés.

Il est d'ailleurs juste de faire remarquer que la pratique de l'asepsie n'a point permis, pendant toute cette période, de faire sur ce sujet des études très nombreuses, les cas de gangrène étant heureusement assez rares et ne se rencontrant guère que dans les traumatismes accidentels accompagnés de délabrements considérables et d'attrition violente des tissus.

Mais la guerre apporta de telles possibilités d'infection aux blessés que lessujets d'étude allèrent bientôt abonder, en sorte que, des recherches bactériologiques longuement poursuivies, deux conceptions nouvelles vont peu à peu se faire jour : la première, très importante au point de vue thérapeutique (qui nous occupera plus loin) est qu'il *devient impossible de concevoir une infection gazeuse comme mono-microbienne* ; la seconde : *que la multiplicité des groupements microbiens entraîne une grande variété dans la pathogénie de ces infections.*

Ou, si l'on veut : différents microorganismes peuvent provoquer la gangrène gazeuse ; et, d'autre part, la gangrène n'est jamais réalisée sans l'association de plusieurs de ces agents microbiens.

Les microbes réputés les plus dangereux sont principalement : Le *Bacillus perfringens*, le *B. œdematiens*, et quelquefois le *Vibrion septique* (qui semble plutôt perdre de ses droits.

Du reste, quelques auteurs, dans leurs comptes rendus à l'Académie des Sciences mettent au point la question.

MM. Sarlory et Spillmann résument leurs recherches faites à l'hôpital de Nancy, et déclarent : « n'avoir jamais trouvé le *Vibron septique* ; mais, *dans tous les cas de gangrène gazeuse ou de phlegmon gazeux, le Bacillus perfringens de Veillon et Zuber était présent.* » (C. H. Acad. Sciences, 1^{er} février 1915.)

Weeinberg, aussi, « estime que tous les cas de gangrène gazeuse actuellement étudiés sont dus au *b. perfringens*, et qu'il est nécessaire, en présence des ravages causés par la gangrène, de combattre son agent le plus habituel par un vaccin ou un sérum approprié. » (C. H. Acad. Sciences, mars 1915.)

Ainsi donc : trois espèces microbiennes (*B. perfringens*, *B. œdematiens*, *Vibron septique*) agissent de concert, soit deux à deux, soit en association avec des germes secondaires anaérobies ou aérobies : *B. sporogenes*, *B. putrificus*, *Bacterium coli*, *B. protens*, *Streptocoques divers*, quelquefois anaérobies (Lardennois et Baumel) ; de sorte que la gangrène gazeuse n'est plus une maladie nettement spécifique ; c'est, pourrait-on dire, un état morbide, une syndrôme causé par des flores microbiennes extrêmement variées.

Et, en effet, Weinberg et Séguin ont trouvé jusqu'à 40 espèces dans 91 cas de gangrène gazeuse.

Nous citerons pour mémoire les principaux microbes anaérobies des infections gazeuses à forme gangréneuse, emphysémaleuse, toxique (ou œdémateuse) et putride :

B. perfringens (Veillon et Zuber) ;

Vibron septique (Pasteur) ;

Bacillus sporogenes (Melchnikoff) ;

B. putrificus (Bienstock) ;

B. tertius (H. Henry) ;

- B. bifermentens* (Tissier et Martelly) ;
- B. œdematiens* (Weinberg et Séguin) ;
- B. fallax* (Weinberg et Séguin) ;
- B. aerofœtidus* (Weinberg et Séguin) ;
- B. histolyticus* (Weinbeg et Séguin) ;
- B. Lyticus* (Costa et Troisier)

On voit que la plupart de ces espèces avaient été découvertes dans le tube digestif sain, ou dans les infections qui en provenaient, ainsi que différents aérobies qui les accompagnent souvent (Streptocoques divers, staphylocoques, colibacilles, *B. septiques* aérobies de Legros et Lecène, cœcobacilles *Verdunensis* de Besredka, etc...).

Tous ces germes, principalement les anaérobies, sont dangereux surtout par leurs toxines, spécialement dans la forme œdémateuse, où la gangrène peut faire totalement défaut, où on n'observe pas de phlyctènes.

Ce qui caractérise ces formes-là, c'est la gravité de l'état général ; la mort est de règle, et survient habituellement avant que les anaérobies aient passé dans le sang.

Au point de vue qui nous occupe, ce qu'il faut retenir de ces formes, c'est qu'elles se rapprochent beaucoup, cliniquement, des infections hypertoxiques d'origine intestinale qui évoluent souvent avec la même rapidité.

En somme, tous les auteurs qui ont étudié la pathogénie de la gangrène gazeuse pendant la guerre sont d'avis que les germes qui la produisent sont d'origine fécale (sol des tranchées souillées par les fèces, voisinage immédiat des feuillées, bouleversées si souvent, même en arrière des lignes, par les tirs d'artillerie) ; voilà pourquoi le terrain où l'on se bat est si souvent rempli d'anaérobies dangereux.

Si les aérobies (streptocoques, staphylocoques, colibacilles) se rencontrent avec eux, le résultat de leur présence doit être bien souvent d'exalter leur virulence en absorbant l'oxygène susceptible de leur nuire. Et si le rôle des anaérobies, dans les plaies de guerre infectées, est particulièrement désastreux, c'est qu'ils sécrètent des toxines dont l'attaque est si brutale que l'organisme reste à peu près sans aucune réaction ; il n'a pas le temps de forger des anticorps, sa défense est nulle ou presque nulle.

Du reste, l'agent le plus constant de la gangrène gazeuse (*le Bacillus perfringens*), à lui seul, démontrerait surbondamment par sa présence l'infection fécale des plaies, puisque nous avons vu dans le chapitre précédent que son habitat ordinaire est l'intestin de l'homme et des animaux.

— *Quelle est la valeur des sérums antigangréneux dans le traitement des infections consécutives aux plaies de guerre, et peut-on en tenir état pour appliquer la sérothérapie antigangréneuse aux infections d'origine intestinale ?*

Maintenant que nous avons montré l'identité des germes du contenu intestinal (et des infections qui en proviennent) avec les agents microbiens des gangrènes gazeuses, suites de plaies de guerre ou de traumatismes accidentels, il nous reste à voir de quelles ressources dispose le chirurgien, en dehors du traitement opératoire, pour lutter contre les infections gazeuses.

Les premières recherches des bactériologistes s'étaient d'abord orientées, bien avant la guerre, vers la vaccinothérapie de la gangrène gazeuse. Cependant,

cette maladie à évolution si rapide et si brutale ne paraissait guère en être justiciable. Le but de cette méthode était de créer dans l'organisme menacé des anticorps spécifiques immunisants ; elle fut très étudiée, mais n'a cependant pas donné des résultats aussi concluants que la sérothérapie.

Les tentatives de vaccination avaient été entreprises dans un but curatif, soit pour enrayer des infections gazeuses déclarées, à évolution lente, soit pour traiter de grandes plaies infectées, où la complication gazeuse semblait imminente.

Wright avait tué du *B. perfringens*, du streptocoque et du staphylocoque par la chaleur ; Weinberg avait employé un vaccin polyvalent fabriqué avec diverses races de *perfringens* stérilisées à deux reprises à 66° pendant une heure ; puis, avec Séguin, il avait tenté la stérilisation par l'iode en solution iodo-iodurée.

On se servit de stocks-vaccins, et même aussi d'auto-vaccins. Puis, Leclainche propose une méthode de séro-vaccination, le sérum intervenant ici pour aider l'organisme à attendre l'effet tardif du vaccin.

Besredka montre ensuite qu'on peut créer des vaccins sensibilisés à action plus précoce et à effets plus durables.

Mais l'écueil dans l'emploi des vaccins est le développement rapide de ces infections hypertoxiques, et l'état de moindre résistance de l'organisme qui ne permet pas au malade de supporter l'attente nécessaire à leur action.

D'ailleurs, il faut remarquer qu'en général, la sérothérapie étaient bien plus dirigée contre les pyogènes ordinaires que contre les anaérobies.

Aussi bien est-ce la *sérothérapie* qui a donné les résultats les plus probants et les plus encourageants.

Un aperçu de ces résultats va nous montrer son efficacité, et légitimera l'emploi que nous en préconisons.

C'était surtout vers elle que s'était bientôt orientée l'activité des chercheurs. Il s'agissait d'obtenir d'organismes étrangers les secours nécessaires en antitoxines, aussi bien qu'en lysines, précipitines et agglutinines. Le cheval fut, comme toujours en pareil cas, trouvé le plus propice à l'obtention de ces sérums immunisants.

Nous avons vu que déjà, en 1887, Roux et Chamberland avaient conféré l'immunité au cobaye, contre le *vibron septique*.

En 1898, Leclainche et Vallée avaient trouvé pour l'âne le principe d'un sérum antrimicrobien et antitoxique. Ce sérum, sans être spécifique contre les infections gazeuses, pouvait rendre de grands services dans le traitement des complications infectieuses secondaires survenues au cours des gangrènes gazeuses. Il était obtenu au moyen de chevaux préparés contre toute une série de microbes isolés de la flore des blessures.

Contre les injections gazeuses proprement dites, divers sérums avaient été préparés avant la guerre.

M^{lle} Raphaël et Frasey présentent d'abord un sérum contre le *vibron septique* ; le premier essai de sérum anti-perfringens a été entrepris par Rosenthal en 1910, en collaboration avec Jourdan ; puis Klose, en Allemagne, Bull et Ida Pritchett, en Amérique, préparent des sérums contre le perfringens, soit antimicrobiens, soit antitoxiques.

Leclainche et Vallée obtiennent ensuite un sérum polyvalent destiné à lutter contre le *B. perfringens*, le

vibrion septique, le *colibacille*, le *streptocoque*, et d'autres aérobie.

Ces recherches sont, d'ailleurs, particulièrement difficiles à poursuivre, en raison de la variété des germes, à cause des réactions très différentes qu'on peut trouver chez le cheval, et aussi de la diversité des procédés mis en œuvre.

Les principaux sérums employés pendant la guerre dans l'Armée Française furent :

Le sérum antivibrion, de Jouan ;

Le sérum antiperfringens, de Veillon ;

Le sérum antibellonensis de Sacquépée ;

Le sérum polyvalent, de Leclainche et Vallée ;

Le sérum multivalent, de Vincent et Stodel ;

Le sérum anti-œdémateux, anti-perfringens, anti-vibrion, de Weimberg et Séguin.

Tous ces sérums, préparés malheureusement en trop petites quantités pour les raisons énoncées plus haut, n'ont pas permis des expériences très nombreuses. On ne commença, d'ailleurs, à pratiquer la sérothérapie antigangréneuse que fort tard pendant la campagne, et sur une petite échelle ; cependant, les résultats ont été des plus satisfaisants.

Et d'abord, quelle est la valeur de ces sérums en injections préventives ? C'est le premier point qui va nous retenir un instant.

La rareté des essais faits en ce sens est due à la pénurie de sérum ; il en ressort cependant que toutes les fois qu'il a été injecté très tôt après la blessure, ou plus tardivement (mais alors en quantité plus considérable), chez des sujets prédisposés, la gangrène n'est pas survenue, ou bien, très rarement (dans les cas les plus défavorables).

Avec un « gaz œdem serum » allemand, le Professeur Duval et le Dr Vaucher avaient expérimenté sur 1.200 blessés :

Dans la division témoin : 3 % de gangrène gazeuse ;

Dans la division traitée : 0,3 % seulement.

Mais une expérience plus concluante à cet égard fut la suivante : Dans leur ambulance, MM. Duval et Vaucher essaient 3 sérums (*anti-perfringens*, *anti-œdématisiens*, *anti-vibrion septique*), mélangés deux à deux, ou administrés tous les trois ensemble.

Les blessés avaient été choisis parmi les inopérables immédiatement et les plus gravement atteints, ceux dont l'état anfractueux des plaies, avec grands délabrements, faisait craindre le développement de la gangrène.

Résultats : Sur 50 blessé : 25 morts en 24 heures des suites de leurs blessures, mais *sans gangrène* ; les 25 autres ont été suivis de 8 jours à 4 semaines, et tous ont quitté la formation sanitaire, tout péril de gangrène conjuré, certains même ayant été suturés.

Mairesse et Régnier, sur 297 blessés graves à lésions sérieuses des vaisseaux, n'ont eu que 25 cas de gangrène et, sur ces 25 cas, deux morts seulement !

Sacquépée et Lavergne, sur 319 blessés à lésions vasculaires graves, n'ont observé que 4 cas de gangrène gazeuse.

Ainsi donc, pour ce qui est de la sérothérapie préventive, on peut se rallier à l'opinion de MM. Lardennois et Baumel :

« Il est hors de doute que les injections de serum polyvalent et monovalent mélangés... ont une action préventive indiscutablement efficace. »

Quant aux injections curatives, on doit les faire à doses élevées, en utilisant un mélange de plusieurs sérums et en se basant sur les indications bactériologiques, autant que faire se peut.

Sur 13 cas de gangrène grave du membre inférieur, 1 blessés sont morts (dont 2 après amputation) ; mais 5 amputés furent guéris et, résultat saisissant, 4 blessés furent sauvés, sans qu'il fut nécessaire de recourir à l'amputation (Lardennois).

Weinberg et Séguin utilisent leurs sérums antimicrobiens et antitoxiques (contre le *perfringens*, le *vibron* et l'*oedematiens*), avec de beaux résultats :

Sur 30 cas de gangrène gazeuse, ces auteurs ont enregistré 11 morts et 19 guérisons, c'est-à-dire que le succès atteint presque les deux tiers.

Vincent et Stodel : Sur 13 cas de gangrène gazeuse avancée, obtiennent 11 guérisons par leur sérum multivalent.

Sacquépée et Lavergne : Sur 136 blessés atteints d'infection gangréneuse grave, ont eu 113 guérisons (soit 83 % des cas).

Duval et Vaucher : Sur 77 cas, 16 morts seulement et 61 guérisons (dont 8 après amputation).

Ainsi donc, on est amené, par ces exemples, à considérer les effets préventifs et curatifs des sérums anti-gangréneux comme actuellement prouvés, malgré le petit nombre d'expériences faites jusqu'à ce jour.

Nul doute que si, pendant la dernière période de la guerre, les chirurgiens avaient pu disposer à volonté des différents sérums antigangréneux, les résultats n'aient été plus beaux encore.

Avant de terminer la première partie de notre travail, nous dirons donc qu'il ressort de cette argumentation nécessaire que la flore bactérienne des infections gazeuses des plaies de guerre tire son origine des matières fécales ; que cette même flore est rencontrée couramment dans le tube digestif humain (et particulièrement dans l'intestin, ainsi que l'ont montré de nombreux auteurs ; qu'on possède actuellement des sérums spécifiques dont l'efficacité a été prouvée dans les gangrènes suites de blessures ; et que, par suite, il n'est nullement téméraire de prétendre utiliser ces mêmes sérums dans toutes les infections générales caractérisées par une toxémie rapide due à l'envahissement de l'organisme par les microbes anaérobies et leurs toxines, comme cela se rencontre en particulier dans les péritonites putrides (ou septiques des anciens auteurs), dans les appendicites gangréneuses, et toutes les infections à microbes putréfiants qui se produisent à la suite d'opérations portant sur le rectum, le gros intestin et l'intestin grêle.

Comment doit-on entendre l'emploi de la sérothérapie antigangréneuse dans ces infections ?

Nous avons vu qu'il était nécessaire de combattre avant tout (là, comme dans les gangrènes de guerre), l'élément toxique qui les rend si rapidement redoutables.

Les germes incriminés déversent, en effet, leurs toxines avec une abondance particulière. D'autre part, l'organisme ne se trouve pas capable, en pareil cas, de créer des antitoxines en quantité suffisante ; il convient donc, pour suppléer à cette défaillance, d'employer le

sérum de façon énergique et continue ; l'expérience clinique montre, d'ailleurs, que le pouvoir antitoxique de ces sérums semble devoir s'épuiser assez rapidement, et qu'il est nécessaire d'agir promptement et vigoureusement, si on veut obtenir des résultats satisfaisants.

Nous avons maintenant, avec les différents sérums antigangréneux des armes efficaces, puisqu'on a cherché à obtenir, soit contre les anaérobies (*sérums de l'Institut Pasteur*), soit contre les anaérobies et divers aérobies (sérum de Leclainche et Vallée : *à la fois contre le vibrion, le perfringens, le streptocoque, le colibacille*), des sérums anti-microbiens et antitoxiques.

En employant la sérothérapie dans le but qui nous occupe, les résultats sont rapides, mais de peu de durée, puisqu'ils se font sentir particulièrement sur l'élément toxique de l'infection. Il faut donc, et nous y insistons, renouveler fréquemment les injections, sans pour cela, bien entendu, négliger l'essentiel qui est de faire œuvre chirurgicale pour supprimer le foyer d'infection.

S'il s'agit d'une infection prolongée, il est à craindre que la sérothérapie ne devienne, à la longue, moins efficace, l'organisme paraissant, au bout d'un certain temps, résister au sérum par la formation d'anticorps.

Peut-être, dans ces cas, conviendrait-il de lui faire succéder la vaccinothérapie, en particulier celle qui a été proposée par le Professeur Delbet.

En effet, la vaccinothérapie, si elle agit plus lentement (puisque'il faut compter avec la formation par l'organisme des moyens de résistance), a cet avantage d'avoir des effets beaucoup plus durables.

Quoi qu'il en soit, et pour nous limiter au sujet qui nous occupe, il semble que le mode d'administration des sérums antigangréneux par la voie intra-musculaire donne d'excellents résultats.

Cependant, pour les cas d'extrême urgence, il peut être indiqué d'utiliser les injections intra-veineuses.

Dans les exemples cliniques qui suivront, il n'a pas été besoin d'y recourir, les injections intra-musculaires ont suffi pour amener la régression des graves accidents généraux qui avaient éclaté.

— Il est à peine besoin d'ajouter que l'emploi de la sérothérapie (ici comme dans les infections gangréneuses), ne dispense aucunement de recourir en même temps aux différentes ressources thérapeutiques dont l'expérience a démontré le bien-fondé.

C'est dire que, dans les toxémies suraiguës d'origine intestinale, on fera absorber au malade des alcalins pour lutter contre l'acidose, si fréquente en pareil cas.

On pourra se servir, par exemple de la solution suivante :

Phosphate de soude.....	7 grammes.
Sulfate de soude.....	5 grammes.
Bicarbonate de soude.....	3 grammes.
Eau	1.000 grammes.

On soutiendra le cœur, dans ses tendances au collapsus, par des injections répétées d'huile camphrée, et on complètera la lutte contre l'intoxication en favorisant l'activité des émonctoires par des boissons diurétiques abondantes.

DEUXIÈME PARTIE

Expérimentation de divers sérums antigangréneux dans des infections péritonéales provoquées chez les cobayes.

Avant de présenter les observations recueillies au lit des malades, et qui feront l'objet du dernier chapitre, nous croyons bon de rapporter quelques expériences personnelles faites sur les animaux.

Ces essais de sérothérapie sur les cobayes ont été tentés dans des conditions assez difficiles, loin de tout laboratoire, et avec les seuls moyens dont nous pouvions disposer. Le peu de sérum antigangréneux que nous avons pu nous procurer ne nous a pas permis de les faire plus nombreux ; nous croyons néanmoins, qu'après les avoir exposés, il nous sera permis d'en tirer quelques conclusions utiles.

Il s'agissait de provoquer chez les cobayes des péritonites suraiguës, putrides, justiciables de la sérothérapie.

Dans ce but, nous avons eu recours à des injections intrapéritonéales de matière fécale humaine diluée dans dix fois son volume d'eau distillée.

Une dose infectante de 6 centimètres cubes nous a paru la plus favorable à notre expérimentation ; en effet : ayant d'abord utilisé un demi-centimètre cube du liquide, nous n'avons pas constaté la mort du sujet qui

présenta seulement pendant trois jours des signes d'infection (adynamie, refroidissement, tremblements), mais survécut.

Une dose triple, au contraire, amena la mort en deux jours.

— Pour nos premiers essais, nous nous sommes donc décidés à injecter 6 centimètres cubes, de façon à provoquer chez les animaux témoins une infection suffisamment toxique pour les tuer en quelques heures.

PREMIÈRE SÉRIE D'ESSAIS

Deux centimètres cubes de matières fécales humaines fraîchement émises sont dilués dans 20 cc. d'eau distillée ; le liquide trouble, obtenu après homogénéisation de la masse, va servir à l'inoculation de trois cobayes.

Le témoin et les deux cobayes à traiter par la sérothérapie reçoivent chacun 6 cent. cubes du liquide infectant dans le péritoine. (Cette injection est pratiquée au moyen d'une seringue de Luer, munie d'une longue aiguille qu'on enfonce successivement à travers la peau de l'abdomen et les muscles du ventre.)

Afin de laisser à l'infection le temps de se réaliser, les deux sujets à traiter ne reçoivent leur première injection sous-cutanée de sérums antigangréneux que 7 heures après l'inoculation. (Voir le 1^{er} tableau.)

Les doses de sérum sont de 6 cent. cubes : elles sont composées :

Pour le 1^{er} sujet : d'un mélange de 3 cc. de sérum de Vincent et Stodel + 3 cc. de sérums de l'Institut Pasteur (1 cc. d'antivibrion, 1 cc. d'antioedematiens, 1 cc. d'anti-perfringens).

Pour le 2^{me} sujet : d'un mélange de 2 cc. de sérum Leclainche et Vallée réactivé + 4 cc. Vincent et Stodel.

Le cobaye témoin meurt en 12 heures environ.

Les sujets traités meurent également, mais cette fois plus tardivement : le 1^{er} en 22 heures (après 3 injections de sérum) ; le 2^{me}, en 14 heures, après 4 injections).

A l'autopsie, le cobaye témoin présente dans la cavité abdominale un liquide limpide, mais très fétide (8 à 10 cc. environ) ; *pas de pus, pas d'adhérences intestinales, pas de ganglions hypertrophiés.*

Chez les deux sujets soignés par les mélanges de sérum, on trouve un peu de liquide, mais d'odeur presque nulle.

En somme, la dose de liquide injecté inondait le péritoine d'une quantité de germès intestinaux telle, que l'infection consécutive, quoique combattue momentanément et retardée quelque peu par la sérothérapie, ne semblait pas pouvoir être efficacement jugulée.

Nous allons donc, par la suite, réduire au tiers la quantité de matières fécales et filtrer, cette fois, la dilution obtenue, pour éviter la présence de particules solides en suspension qui rendaient l'injection moins facile en obstruant la lumière de l'aiguille.

TABLEAU I. — 1^{re} série d'expériences
(Saint-Aubin-sur-Mer, 20 Septembre 1920)

COBAYE TÉMOIN	1 ^{er} SUJET traité par les sérums	2 ^{me} SUJET traité par les sérums
Inoculation, 1 à 8 heures.	20 sept. à 8 heures : Inoculation intrapéritonéale par 6 cc de liquide fécal.	20 sept. à 8 heures : Inoculation intrapéritonéale par 6 cc de liquide fécal.
Inoculation intrapéritonéale par 6 cc de liquide fécal.	A 15 heures : Injection de sérums.	A 15 heures : Injection de sérums.
A 12 heures : Respiration rapide, tremblements.	3 cc Vincent et Stodel. 3 cc Sérum de l'Inst. Pasteur.	2 cc. Leclainche et Vallée. 4 cc Vincent et Stodel.
A 20 heures : Mort.	A 18 heures : id.	A 18 heures : idem.
(non traité par le sérum, pas de pus, ni d'adhérences intestinales ; mort en 12 heures).	A 21 heures : id.	A 20 heures : idem.
	21 sept. à 6 heures : Mort.	A 21 heures : 2 cc. Leclainche et Vallée. 4 cc Vincent et Stodel.
	L'animal traité par le mélange de sérums ne meurt qu'au bout de 22 heures.	A 22 heures : Mort.
		L'animal meurt en 14 h. malgré les injections de sérum.

DEUXIÈME SÉRIE D'ESSAIS

Deux centimètres cubes de matières fécales humaines de même origine que précédemment, sont dilués dans 20 cc. d'eau ; le liquide trouble, obtenu après agitation, est filtré ; au bout de 10 heures, on obtient un liquide clair de couleur légèrement jaunâtre qui va servir à l'inoculation de deux cobayes-témoins et de 4 sujets à traiter par les sérums mélangés.

Les six animaux (témoins et autres) reçoivent chacun deux cent. cubes de liquide infectant dans le péritoine.

Les deux témoins sont mis à part. (Voir le 2^{me} tableau).

Des 4 autres cobayes :

Les 2 premiers vont être injectés avec un mélange de :
4 cc. *sérum de Vincent et Stodel* + 2 cc. *de Leclainche et Vallée réactivé*.

Le troisième, avec un mélange de :

3 cc. *Vincent et Stodel* + 3 cc. *sérum de l'Institut Pasteur* (1 cc. d'antivibrion, 1 cc. d'antiperfringens, 1 cc. d'antiœdematiens).

Le quatrième, avec un mélange de :

1 cc. *Leclainche et Vallée* + 2 cc. *Vincent et Stodel* + 3 cc. *Institut Pasteur*.

Ces injections, par voie sous-cutanée, sont faites aussitôt après l'inoculation intra-péritonéale et répétées à intervalles différents suivant l'état des animaux.

Elles amènent, dans un délai de 10 à 24 heures, une amélioration telle que les animaux traités recommen-

cent à s'alimenter à la fin du second jour ou au début du troisième, alors qu'au contraire les deux cobayes-témoins succombent dans l'hypothermie en 14 et 26 heures.

Ces deux témoins sont autopsiés aussitôt.

Nous trouvons, à l'ouverture de l'abdomen, un péritoine qui paraît normal, mais contient à son intérieur 8 centimètres cubes de liquide séreux à peine louche, mais *absolument fétide*.

Les ganglions mésentériques ne sont pas hypertrophiés et, chose importante, *il n'y a pas trace de pus, ni n'adhérences intestinales*.

TABLEAU II. — 2^{me} série d'expériences (St-Aubin-sur-Mer, 22 Septembre 1920)

1 ^{er} TÉMOIN	2 ^{me} TÉMOIN	1 ^{er} SUJET traité par la sérothérapie	2 ^{me} SUJET traité par la sérothérapie	3 ^{me} SUJET traité par la sérothérapie	4 ^{me} SUJET traité par la sérothérapie
22 sept. à 9 heures : inoculation intrapéritonéale de 2 cc de liquide fécal.	22 sept. à 9 heures : inoculation intrapéritonéale de 2 cc de liquide fécal.	22 sept. à 9 heures : inoculation intrapéritonéale de 2 cc de liquide fécal. injection consécutive de : 4 cc Vincent et Stodel + 2 cc Leclainche et Vallée.	22 sept. à 9 h. 1/2 : inoculation idem. 2 cc	22 sept. à 10 heures : inoculation idem 2 cc et injection consécutive de : 3 cc Vincent et Stodel. + 3 cc sérum Institut Pasteur.	22 sept. à 10 heures : inoculation idem 2 cc et injection consécutive de : 2 cc Vincent et Stodel. 1 cc Leclainche et Vallée. 3 cc sérums Institut Pasteur.
A 12 heures : poil hérissé ; accélération de la respiration et tremblements.	A 15 heures : tremblements, poil hérissé.	A 11 heures : idem. (4 cc Vincent et Stodel. + 2 cc Leclainche et Vallée).	A 72 heures : injection de sérums : 4 cc Vincent et Stodel + 2 cc Leclainche et Vallée.	A 13 heures : 4 cc Vincent et Stodel. 3 cc Inst. Pasteur.	A 13 heures 1/2 : idem.
A 16 heures : refroidissement. immobilité.	A 19 heures : refroidissement progressif la marche est titubante.	A 13 heures : idem.	A 14 heures : idem.	A 21 heures : 4 cc Vincent et Stodel. 3 cc I. Inst. Pasteur.	A 21 heures 1/2 : idem.
A 22 heures : mort.	23 sept. 8 heures : la station droite est impossible.	A 21 heures : idem.	A 21 heures : idem.	Le 23 sept, Guérison. Le sujet recommence à manger.	Guérison : mange dès le lendemain matin.
Le sujet non traité par la sérothérapie est mort en 13 heures ; sans pus dans l'abdomen (sans adhérences intestinales).	Le sujet non traité est mort en 26 heures (pas de pus dans l'abdomen ; pas d'adhérences intestinales).	23 sept. à 8 heures : idem.	23 sept. à 7 heures : idem		

Dans la première des deux expériences que nous venons de rapporter (voir tableau), on peut faire remarquer, à juste raison, que la sérothérapie n'a eu pour effet que de retarder de quelques heures la mort du premier des deux sujets qui y avaient été soumis.

A cela, nous répondrons d'abord que les doses de liquide infectant étaient considérables (3 fois plus fortes que dans l'expérience suivante) et que, fait capital, les injections de sérum n'ont été entreprises que 7 heures après l'inoculation, c'est-à-dire au moment où les deux animaux présentaient déjà des signes d'infection grave en pleine évolution.

Au contraire, dans les essais suivants (tableau II), les injections de sérums antigangréneux sont pratiquées aussitôt après l'inoculation intra-péritonéale, en quelque sorte préventivement, sauf pour le 2^{me} sujet traité qui reçoit la première dose de sérum deux heures et demie après. (On remarquera, d'ailleurs, que ce cobaye ne peut être considéré comme hors de danger que le 3^{me} jour, alors que les 3 autres recommencent à s'alimenter au bout de 24 à 36 heures) (1).

(1) Nous répétons ici que ces essais de sérothérapie chez l'animal auraient beaucoup gagné à être faits dans des conditions expérimentales plus rigoureuses, dans un laboratoire où les germes infectants auraient pu être identifiés et dosés ; mais n'ayant pas la compétence nécessaire en bactériologie et ne trouvant pas, alors, à même d'être aidés dans nos recherches, nous n'avons entrepris de rapporter ces résultats que parce qu'ils nous avaient paru cependant assez suggestifs.

Quelques résultats de la sérothérapie antigangréneuse chez l'homme dans des infections suraiguës et toriques à point de départ intestinal.

Nous allons maintenant signaler en exemple quelques résultats obtenus par les injections des sérums antigangréneux dans des infections générales graves.

Nous devons ces observations, que nous avons résumées, à l'extrême obligeance de M. le Professeur Agrégé Lardennois, qui pratique d'ailleurs préventivement la sérothérapie d'une façon systématique dans tous les cas où il craint des complications de l'ordre gangréneux, soit à la suite d'opérations intéressant le rectum ou l'intestin, soit au cours des appendicites.

Nous ne rapporterons pas les succès nombreux qu'il a obtenus en utilisant le traitement à titre préventif ; on peut obtenir des suites opératoires simples sans son secours. La sérothérapie antigangréneuse n'est qu'une assurance de plus.

Nous avons donc choisi, parmi les observations que nous avons eues sous les yeux, trois d'entre elles qui montrent l'atténuation manifeste d'accidents post-opératoires graves.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (*résumée*)

Louis Gr..., 56 ans, entre le 10 Septembre 1919 à l'Hôpital Laënnec pour une occlusion intestinale due à un néoplasme du rectum. Le chirurgien de garde, appelé d'urgence, pratique un anus colique gauche.

L'extirpation du rectum cancéreux a lieu le 8 Octobre.

L'ablation par voie périnéale paraît possible, le néoplasme siégeant au niveau de l'ampoule rectale.

Anesthésie rachidienne.

On enlève 18 centimètres de rectum, soit 6 centimètres d'intestin sain au-dessus de la tumeur ; le segment colique est abaissé, et fixé au releveur, au sphincter (qui a été conservé), et à la peau.

Vingt-quatre heures après l'opération, on constate en défaisant le premier pansement un début de sphacèle qui se propage bientôt jusqu'au releveur, et au-delà. On note une tension marquée de la région fessière gauche. En même temps, l'état général, déjà précaire au moment de l'intervention (il s'agissait d'un sujet scléreux et albuminurique), devient franchement mauvais. La température monte aux environs de 38°7, le pouls atteint 120, présente des variations brusques de tension, et une tendance à l'arythmie ; la respiration est haletante ; le facies grippé, le nez pincé, l'haleine fétide, les urines rares trahissent une intoxication profonde, et d'autant plus grave, qu'elle évolue sur un terrain déjà mauvais antérieurement.

On décide alors de recourir à la sérothérapie antigangréneuse. On utilise le sérum de Leclainche et Vallée, et le sérum de Vincent et Stodel mis obligeamment à la disposition du service par le laboratoire du Val-de-Grâce.

Le premier jour on injecte 40 centimètres cubes de Vincent et Stodel et 40 centimètres cubes de Leclainche et Vallée, dans la région fessière profonde. Les jours suivants, on injecte 40 centimètres cubes des deux sérums mélangés. (Le malade reçoit concurremment du sérum glucosé et de l'huile camphrée).

On observe très nettement à la suite de la sérothérapie, une amélioration considérable des phénomènes locaux et généraux. Le malade est en quelque sorte désintoxiqué ; la langue redevient humide, le facies meilleur ; la température se rapproche de la normale, le pouls est moins fréquent et se régularise.

Localement la tension profonde de la fesse gauche diminue ; le sphacèle se limite, et, vers le 6^{me} jour après le début de cette alerte, les escharres étant tombées, on voit se produire un bourgeonnement qui tend à combler la perte de substance.

La sérothérapie est continuée 10 jours, sans incidents à signaler.

La guérison opératoire est obtenue au bout d'un mois, et le malade est autorisé à se lever.

Ce malade a été suivi ; il réclamait la fermeture de son anus artificiel, mais, l'état précaire de sa santé générale fit différer l'intervention nécessaire.

Le malade fut emporté le 16 Février 1920 par une affection intercurrente qui n'a pas été déterminée.

OBSERVATION II (*résumée*)

Henri D..., 41 ans, ajusteur, entre à Laënnec le 22 Septembre 1919 pour un néoplasme iléo-caecal

Il est opéré le 7 Octobre 1919.

On trouve le fond du caecum infiltré par la tumeur, et une sténose serrée de la portion terminale de l'iléon ; le segment proximal de l'intestin grêle est considérablement distendu sur une grande longueur. La tumeur est compliquée d'une adénopathie importante de l'angle ileo-caecal ; il y a des adhérences considérables à la fosse iliaque.

On pratique une résection ileo-caecale en un temps, suivie d'une anastomose iléacolo-transverse ; fixation à la paroi. Etant donné les risques que font courir à la suture l'œdème et la distension de l'iléon, l'anastomose iléo-colo-transverse est protégée par l'épiploon et fixée à la paroi abdominale antérieure aux deux lèvres du péritoine pariétal incisé.

Un drainage de sûreté est laissé dans l'angle inférieur de la plaie.

Les premières suites opératoires furent relativement bonnes : température et pouls satisfaisants, émission de gaz à la fin du deuxième jour, un peu de diarrhée au quatrième.

A ce moment, ascension brusque de température qui, de 38 monte à 40° ; le pouls est à 120, et il existe une tension manifeste de toute la région opératoire, indiquant qu'une fuite s'est déclarée au niveau de la suture. On désunit partiellement. Malgré tout la température reste aux environs de 39° et l'état général se maintient très inquiétant. Le facies plombé, les traits tirés, une asthénie profonde, sans signes péritonéaux (l'abdomen restant souple à la palpation), innoquent une toxémie grave.

Au 8^{me} jour après l'intervention, c'est-à-dire 4 jours après le début de ces accidents, on pratique une injection de sérum de Vincent et Stodel à la dose de 60 centimètres cubes. (30 centimètres cubes dans les muscles de la paroi abdominale antérieure, 30 centimètres cubes dans les muscles de la cuisse).

La température tombe alors de 39°8 à 37°8, le pouls descend à 100 ; l'état général est manifestement meilleur. Les

injections sont continuées pendant 6 jours, l'état devient très bon.

Mais, par suite du manque de sérum, on suspend alors les injections.

A ce moment les phénomènes infectieux reprennent sans qu'il y ait aggravation nette de l'état local. Il n'existe pas de fistule stercorale à l'extérieur, mais l'ensemble des phénomènes généraux et locaux permettent de diagnostiquer une lymphangite sous séreuse d'ordre gangréneux.

On reprend une nouvelle série d'injections de sérum, qui amène visiblement une nouvelle amélioration de l'état général pendant une huitaine de jours.

Puis, la sérothérapie étant arrêtée de nouveau, les signes d'infection générale réapparaissent : la température, de 38, monte à 39°8 avec des oscillations, le pouls s'installe entre 110 et 130.

Le malade finit par succomber le 20 Novembre, c'est-à-dire 6 semaines après l'intervention.

Etant donné les rémissions très nettes constatées chaque fois que la sérothérapie avait pu être reprise, et la résistance prolongée du malade, il est logique de penser que si les injections de sérums antigangréneux avaient pu être pratiquées à fortes doses, le sujet aurait eu les plus grandes chances de guérir de son infection.

OBSERVATION III (résumée)

Madame C..., 42 ans, entre le 4 Décembre 1919 dans une maison de santé pour un volumineux néoplasme du colon transversé à gauche. Une radioscopie, montre que le colon reste perméable.

Intervention le 9 Décembre.

Incision transversale. Ablation du colon transverse au niveau de la tumeur qui adhère à l'estomac dont il faut réséquer une partie de la grande courbure.

La suture termino-terminale est fixée au péritoine pariétal; la paroi n'est pas refermée au-dessus de l'intestin pour parer au danger d'infection pouvant résulter de la déhiscence de la suture intestinale.

Pendant les quatre jours qui suivent l'intervention on pratique la sérothérapie antigangréneuse préventive (30 centimètres cubes par jour).

Les suites opératoires sont excellentes pendant quelque temps, quand surviennent assez subitement, le 25 Décembre (au 20^{me} jour après l'intervention, alors que la paroi est presque refermée au devant de l'intestin); des accidents très aigus.

La température qui était le soir du 19^{me} jour, à 37°7, le matin du 20^{me} à 37°4, passe ce soir là à 38°4, le lendemain à 39, le surlendemain à 39°6, et, après une baisse de deux dixièmes, monte jusqu'à 39°9.

La malade est prise de nausées, le pouls s'accélère et devient médiocre; le teint jaunit, les traits se tirent et la suture intestinale s'ouvre, laissant échapper au dehors un flux bilieux malodorant.

La plaie s'infecte sur ses bords; l'état général est inquiétant puisque le soir du 24^{me} jour, la température est à 40°4, le pouls à 130.

La malade est prise d'un grand frisson, suivi d'une extrême faiblesse, elle tombe bientôt dans un état critique: asthénie complète, respiration rapide et superficielle, pouls filiforme, presque incomptable, facies grippé, nez pincé, yeux excavés, teinte axphyxique des extrémités; mais fait important, pas de phénomènes péritonéaux, le ventre reste souple à la palpation.

En présence d'une infection hypertoxique aussi brutale, on décide de recourir à la sérothérapie antigangréneuse, et on injecte à partir de ce moment un mélange de sérum Vincent

et Stodel et de sérum Leclainche et Vallée (30 centimètres cubes de chaque quotidiennement)

Le 30 Décembre, la scène change, les signes cliniques s'amendent rapidement, le pouls retombe très vite à 100, puis à 90, la température revient à 37°6, et enfin le 28 Janvier, la malade est suffisamment rétablie pour quitter la maison de santé.

CONCLUSIONS

1° Les infections suraiguës d'origine intestinale sont dues aux mêmes germes que les gangrènes gazeuses.

2° Il est donc logique de penser que les sérums anti-gangréneux, efficaces contre les infections gangréneuses des membres, le sont également dans les infections toxiques qui ont pour point de départ l'intestin.

3° Il serait désirable qu'on trouvât un sérum spécifiquement approprié aux associations microbiennes le plus généralement en cause dans ces infections.

4° La sérothérapie sera employée préventivement, spécialement dans les appendicites à forme toxique, et avant les interventions portant sur le tube digestif, interventions qui, par le fait du traumatisme opératoire, ou d'un incident post-opératoire, peuvent déterminer une toxi-infection d'origine intestinale.

5° Toutes les fois qu'à la suite d'une intervention se déclare une complication toxi-infectieuse, on devra recourir à une sérothérapie antigangréneuse énergiquement conduite et continuée avec ténacité.

VU : *Le Président de Thèse,*
P. CARNOT.



BIBLIOGRAPHIE

- BÉRARD ET VIGNARD. — *L'appendicite*. Masson, 1914.
- BOUCHARD ET ROGER. — *Nouveau traité de pathologie générale*.
- CARNOT. — *Maladies microbiennes en général* (in : *Traité de Médecine et Thér.*).
- CLAUDE ET CAMUS. — *Précis de pathologie générale*. 1916.
- COSTA ET TROISIER. — *Action hémolytique des anacrobies*. (Séance Soc. Biologie : 26 Juin 1915).
- COURMONT ET PANISSET. — *Précis de microbiologie des maladies infectieuses des animaux domestiques*. 1914.
- DELBET P. (Profr). — *Bulletin de la Société de Chirurgie*. 17 Mars 1920.
- DELBET PAUL. — (*Communication* : Séance du 9 Octobre 1920. Congrès de l'Association Française de Chirurgie).
- DISTASO. — *Flora of wounds and flora of putrefaction* (The Lancet, 8 Janvier 1916).
- DOYEN ET YAMAMOUCHI. — *Flore bactérienne des plaies de guerre* (C. H. Société de Biologie. T. 77, N° 29, 13 Novembre 1914).
- DUIARIÉ. — *Rapport à la Société de Chirurgie*, 4 Mai 1920.
- DUPRÉ ET RIBIERRE. — *Maladies du péritoine* (In traité de Méd. et de Thér.).
- DUVAL (P.) ET VAUCHER. — *Premiers résultats des essais systématiques de Sérothérapie antigangréneuse*. (Séance Soc. de Chirurgie, 3 Juillet 1918).
- GRIGOROFF (Stamen). — *Contribution à la Pathogénie de l'appendicite* (Thèse de Genève, 1905).

- HAHN. — *Les grands processus morbides* 1913.
- HEYDE — *Beitrag zur klin. Chir.* Bd 76, 1911.
- JAYLE. — *La Septicémie péritonéale aiguë post-opératoire*
Thèse de Paris, 1905).
- JUNGANO ET DISTASO. — *Les Anacrobies* (Masson, 1910).
- LARDENNOIS (G.). — *Journal Médical Français* (N° de Décembre 1919).
- LARDENNOIS ET BAUMEL. — *Les infections gangréneuses des membres consécutives aux plaies de guerre* (Masson, 1920).
- LE DENTU ET DELBET. — *Les grands processus morbides* (In Traité de Ghirurgie).
- LECLAINCHE. — *La sérothérapie des gangrènes gazeuses*
(Séance du 22 Juillet 1918. Académie des Sciences)
- LECLAINCHE ET VALLÉE. — *Traitement sérique spécifique des plaies* (Séance Société de Chir., 26 Juillet 1916).
- LECLAINCHE ET VALLÉE. — *La sérothérapie de la gangrène gazeuse* (Annales de l'Institut Pasteur, Vol. XV, page 1 à 16).
- LEVY, COTTE ET LATARGET — *Septicémie à B. perfringens*
(Paris Médical, 28 Août 1915)
- METCHNIKOFF. — *Etude sur la flore intestinale* (Annales de l'Institut Pasteur, 1908).
- MICHAUX J. — *Sérothérapie curative de la gangrène gazeuse*
(Thèse de Paris, 1918-19).
- MOIROUD ET VIGNES. — *Gangrènes gazeuses et plaies gangréneuses* (Index de chirurgie de guerre, 1^{er} Fasc., 1916).
- PÉDRON. — *Le sérum polyvalent de Leclainche et Vallée*
(Thèse de Paris, 1918-19).
- PÉNOYÉ. — *Contribution à l'étude de la gangrène gazeuse*
Thèse de Paris, 1918).
- PERRONE (de Naples). — Annales de l'Institut Pasteur, Juin 1905).
- SARTORY ET SPILLMANN. — *Sur la bactériologie de la gangrène gazeuse* (C. R. Acad. des Sciences, 8 Février 1915).

- VEILLON ET ZUPER. — *Sur quelques microbes anaérobies* (Archives de médecine expérimentale, vol 10, 1918).
- VIGOT. — *Traitement de la gangrène gazeuse* (Thèse Paris, 1918-19).
- VINCENT ET STODEL. — *Sur un sérum préventif et curatif de la gangrène gazeuse* (Acad. des Sciences, 16 Juillet 1918).
- VINCENT ET STODEL. — *Sur la sérothérapie antigangréneuse par le sérum multivalent* (Acad. des Sciences, 5 Août 1918).
- WEINBERG. — *Compte-rendu Société de Biologie* (Nov. 1914).
- WEINBERG. — *Bactériologie de la gangrène gazeuse* (C. H. Société de Biologie, Juin 1915).
- WEINBERG. — *Recherches sur la gangrène gazeuse* (C. H. Acad. des Sciences, t. 160, p. 325, 1915).
- WRIGHT ET FLÉMING. — *Nouvelles observations sur l'acidémie de la gangrène gazeuse, etc.* (Archives de Médecine et Pharmacie militaire, et « The Lancet »).
-

Imp. du *Progrès du Nord*, 27, rue de Béthune, LILLE.
